

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000713

International filing date: 25 March 2005 (25.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR  
Number: 0406404  
Filing date: 14 June 2004 (14.06.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 13 June 2005 (13.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 29 MARS 2005

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

page 1/2

**BR1**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 540 6111 / 030103

<b>REMISSÉ À L'INPI</b> <b>DATE</b> 29 MARS 2004 <b>LIEU</b> 75 INPI PARIS 26Bis SP <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> 0403203 <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b> <b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI</b> 29 MARS 2004		<b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> Monsieur André BOURGOUIN IPSÉN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Intellectuelle 24 rue Erlanger 75781 PARIS CEDEX 16	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> RS 343 FR - AB/CG			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>3 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____	
<b>6 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Nouvelle application thérapeutique d'un dérivé de la phénothiazine			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)	
Prénoms			
Forme juridique		Société par Actions Simplifiée	
N° SIREN		3 0 8 1 9 7 1 8 5	
Code APE-NAF		7 4 1 J	
Domicile ou siège	Rue	42 rue du Docteur Blanche	
	Code postal et ville	75 016 PARIS	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 44 30 43 43	
Adresse électronique (facultatif)		N° de télécopie (facultatif) 01 44 30 43 21	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2

BR2

REMISE <b>20 MARS 2004</b> <small>Réserve à l'INPI</small> DATE <b>75 INPI PARIS 26Bis SP</b> LIEU <b>0403203</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		DB 540 W / 210507
<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b> Nom <b>BOURGOUIN</b> Prénom <b>André</b> Cabinet ou Société <b>BEAUFOUR IPSEN - S.C.R.A.S.</b> Direction de la Propriété Intellectuelle N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel <b>PG 12525</b> Adresse <b>24 rue Erlanger</b> Rue Code postal et ville <b>75 78 1 PARIS CEDEX 16</b> Pays <b>FRANCE</b> N° de téléphone (facultatif) <b>01 44 96 10 10</b> N° de télécopie (facultatif) <b>01 44 96 13 42</b> Adresse électronique (facultatif) <b>andre.bourgouin@ipsen.com</b>		
<b>7 INVENTEUR (S)</b> Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b> Établissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Paiement échelonné de la redevance (en deux versements) <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b> Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b> <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences Le support électronique de données est joint <input type="checkbox"/> La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe <input type="checkbox"/>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  A. BOURGOUIN, Mandataire		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Nouvelle application thérapeutique  
d'un dérivé de la phénothiazine

La présente invention concerne l'utilisation d'un dérivé de la phénothiazine présentant une activité inhibitrice des calpaïnes et une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "reactive oxygen species") pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition. L'invention concerne également un  
5 produit comprenant au moins un tel composé et une composition pharmaceutique le contenant.

Parmi les nombreuses causes de la perte d'audition, on peut notamment citer les maladies telles que méningite ou otite, les causes d'ordre génétique, les blessures, les tumeurs, les drogues, l'administration de médicaments tels que certains antibiotiques,  
10 anticancéreux, agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, ulcéreux ou anticonvulsivants, l'exposition prolongée aux solvants organiques aromatiques tels que toluène ou xylène, le vieillissement et l'exposition au bruit. La presbyacousie (surdité liée au vieillissement) et l'exposition prolongée au bruit sont les deux principales causes de la perte d'audition.

15 Le bruit qui nous entoure abaisse notre audition. La perte d'audition due au bruit se produit lorsque les cellules ciliées qui transmettent le son vers l'oreille interne sont endommagées et ne peuvent plus ordonner au nerf auditif d'envoyer des impulsions électriques vers le cerveau.

20 L'intensité du son et la durée d'exposition sont les deux principaux facteurs influençant la perte d'audition. Bien que la réaction à l'exposition au bruit varie d'une personne à l'autre, quelques faits peuvent être rapportés avec certitude. Des recherches ont démontré que l'exposition prolongée à 85 décibels (dB) ou plus provoquera, au fil du temps; une perte d'audition permanente.

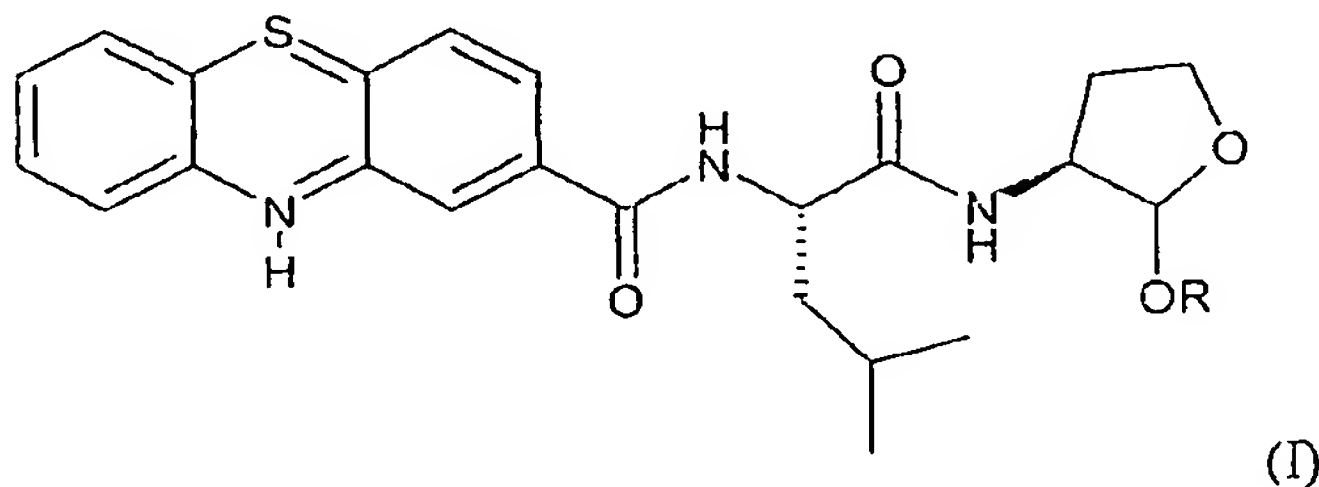
25 Les statistiques Européennes et Nord-Américaines montrent que 8    10 % de la population est atteinte de pathologies de la cochlée (surdités, acouphènes). Compte tenu des niveaux sonores émis dans les discothèques, concerts techno et autres baladeurs, toute une génération de sourds ou d'acouph  niques est en train de se constituer. Ainsi les problèmes liés à l'âge (presbyacousie) qui débutent aujourd'hui vers 60 ans, pourraient débuter bien plus tôt c'est-à-dire vers 35-40 ans.

30 Le problème des pathologies auditives est qu'elles résultent en grande majorité de la perte des cellules sensorielles et nerveuses de l'oreille interne (ou cochlée). Et ces

cellules, au-delà d'une phase de développement pour l'essentiel intra-utérine, n'ont pas la capacité de se renouveler après leur dernier stade de différenciation.

La perte progressive du capital sensitif et nerveux de l'oreille liée à différentes pathologies cochléaires semble, encore aujourd'hui, hors de portée de tout traitement.

- 5 L'invention a donc pour objet l'utilisation d'un dérivé hétérocyclique répondant à la formule (I)



sous forme de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes,

- 10 dans laquelle R représente l'atome d'hydrogène, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, arylalkyle ou -C(O)R' dans lequel R' représente un radical hétérocycloalkyle, alkyle, aryle ou aralkyle ;

les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ;

- 15 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition.

- 20 Dans la présente demande, il faut comprendre par "traumatisme" un ensemble de lésions locales intéressant les tissus et les organes, provoqué par un agent extérieur. Dans le cas d'un traumatisme acoustique, l'agent extérieur est principalement le bruit.

- Par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone comme, par exemple, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, 25 hexyle, isohexyle. Les radicaux (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy peuvent correspondre aux radicaux alkyle indiqués ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou



isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire. Par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par aryle, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S). Comme exemple de radical aryle carbocyclique, on peut citer phényle ou naphyle. Comme exemple de radical aryle hétérocyclique (ou hétéroaryle), on peut citer thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, benzothiényne, benzofuryle et indolyle.

- 10 Le terme hétérocycle (ou hétérocycloalkyle), représente de préférence un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, S, N. L'atome d'azote peut éventuellement être substitué par un radical choisi parmi : alkyle, aryle, aralkyle et alkylcarbonyle. Comme exemple d'hétérocycle saturé, on peut citer : tétrahydrofuranne, tétrahydropyranne, oxétane, oxépane, tétrahydrothiophène, tétrahydrothiopyranne, thiétane, pyrrolidine, pipéridine, azétidine, 1,3-dioxanne, 1,3-dioxolanne, 1,3-dithiolanne, 1,3-dithianne, 1,3-oxathiolanne, 1,3-oxazolidine, 1,3-imidazolidine ou 1,3-thiazolidine. Comme exemple d'hétérocycle insaturé, on peut citer : dihydrothiophène, dihydrofurane, dihydropyrrole, dihydroimidazole, dihydropyrazole, dihydropyridine, indoline.
- 15
- 20 Les radicaux arylalkyles (ou aralkyles) désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryle et alkyle sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyle, phenéthyle ou naphthylméthyle.

- Dans le cas du radical de formule  $-NR_1R_2$  où  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué, l'hétérocycle est de préférence saturé et comprend de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S. Ledit hétérocycle peut être, par exemple, le cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine. Ledit hétérocycle peut être substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi le groupe hydroxy, un radical alkyle, aryle, aralkyle ou alkoxy ou un atome d'halogène.
- 25
- 30

L'invention a plus particulièrement pour objet une utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que R représente  $-C(O)R'$  et de préférence R' représente un radical alkyle.

De manière très préférentielle, le composé (I) est caractérisé en ce que R représente  $-C(O)-CH_3$ . Ce dernier composé sera appelé par la suite composé (1).

Les composés tel que définis ci-dessus, sont de nouveaux agents protecteurs combinant des effets antioxydants et anti-calpaines et décrits dans la demande WO 01/32654.

- 5 La présente invention a donc pour objet également une utilisation d'un composé de formule (I) telle définie ci-dessus, en pré- ou post-traitement par rapport à l'origine de la perte d'audition.

- La présente invention a pour objet également une utilisation d'un composé de formule (I) telle définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à  
10 prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un autre médicament. De préférence, l'autre médicament est un antibiotique tel que la gentamicine, un anticancéreux tel que le cisplatine, un agent anti-inflammatoire non stéroïdien tel que les dérivés de l'acide salicylique ou l'ibuprofène, un diurétique tel que la furosémide, un anti-ulcéreux tel que la cimétidine ou l'oméprazole, un agent anticonvulsivant tel que la  
15 carbamazépine ou l'acide valproïque. De manière très préférentielle, l'autre médicament est la gentamicine.

La présente invention a pour objet également une utilisation d'un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à la presbyacousie.

- 20 La présente invention a pour objet également une utilisation d'un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à un traumatisme acoustique.

- Les composés selon l'invention peut être utilisés seuls ou en association avec au moins une autre substance à activité pharmaceutique et de préférence une substance susceptible  
25 de prévenir et/ou traiter la perte d'audition ou bien de prévenir et/ou traiter toutes pathologies associées à la perte d'audition.

- Les composés peuvent être ainsi associés à des anti-oxydants, des inhibiteurs de calpaines tels que la leupeptine ou Neurodur, des vasodilatateurs périphériques tel que l'EGB 761<sup>®</sup>, des agonistes ou antagonistes du récepteur NMDA, des inhibiteurs  
30 peptidiques de c-Jun N-Terminal Kinase tel que D-JNK-1.

L'invention a également pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce qu'il est associé à au moins une autre substance à activité pharmaceutique, et de



préférence à une substance choisie parmi : des anti-oxydants, des inhibiteurs de calpaïnes, des vasodilatateurs périphériques, des agonistes ou antagonistes du récepteur NMDA, des inhibiteurs peptidiques de c-Jun N-Terminal Kinase.

Un composé de formule (I) et de préférence le composé (1) tel que défini ci-dessus, peut  
5 être administré à une dose comprise entre 50 à 500  $\mu$ M en application locale. Dans le cas d'un traitement local intracochléaire, il peut être administré à une dose comprise entre 50 et 200  $\mu$ M. Dans le cas d'un traitement local extracochléaire, il peut être administré à une dose comprise entre 200 et 500  $\mu$ M. Les substances qui leur sont éventuellement associées, connues en pharmacologie, sont administrées aux doses  
10 habituellement conseillées.

Les composés tels que définis ci-dessus ainsi que les substances à activité pharmaceutique qui leur sont éventuellement associées, peuvent être administrés par les voies classiques d'administration telle que orale, intrapéritonéale, sous-cutanée, ou intraveineuse. Elles peuvent être administrées simultanément ou séparément, par des  
15 voies d'administration identiques ou différentes. De préférence, le composé (I) tel que défini ci-dessus est administré localement par les techniques communément utilisées dans le traitement de l'oreille interne telles que des microcathéters, des seringues pour injection transtympanique ou des tubes équipés de mèche de type Silverstein Microwick<sup>TM</sup>.

L'invention a également pour objet un produit comprenant le dérivé hétérocyclique de  
20 formule (I) telle que définie ci-dessus, sous forme de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes, et au moins une substance à activité thérapeutique, en tant que produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition. De préférence, l'invention a pour  
25 objet un produit tel que défini ci-dessus, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition, soit suite à l'administration d'un médicament, soit suite à la presbyacousie, soit suite à un traumatisme acoustique.

L'invention a enfin pour objet, à titre de médicament, un produit tel que défini ci-dessus.

Dans le cas de la perte d'audition suite à l'administration d'un médicament, ce dernier est  
30 de préférence un antibiotique, et de manière préférentielle la gentamicine.

Les substances à activité pharmaceutique qui lui sont éventuellement associées sont administrées par les voies d'administration habituellement envisagées pour ces substances dans le domaine thérapeutique considéré.

Dans le cas de la perte d'audition due à un traumatisme acoustique, l'administration d'un composé (I) tel que défini ci-dessus, peut être effectuée quelques jours avant le traumatisme acoustique de préférence 2 à 3 jours avant le traumatisme, et 24 heures après le traumatisme. De préférence, cette administration est effectuée dans les  
5 7 premières heures suivant le traumatisme. De préférence également, cette administration peut être effectuée dans les 2 heures qui suivent le traumatisme.

L'invention a donc pour objet l'utilisation décrite ci-dessus, caractérisée en ce que le composé (I), sous forme de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes, est administré dans les 7 heures et de préférence dans l'heure suivant le traumatisme.

10 Les résultats montrant l'efficacité thérapeutique du composé (I) sur la récupération fonctionnelle après traumatisme acoustique sont présentés dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE :

##### 15 Etude pharmacologique

Il s'agit d'étudier chez le cochon d'inde, les effets protecteurs en pré et post traitement du composé (I), sur la protection des cellules ciliées de l'oreille interne d'une part et la récupération fonctionnelle auditive d'autre part, suite à une perte d'audition induite par un trauma acoustique. Le composé (I) a été administré par voie locale "intra et extra  
20 cochléaire" de manière à se rapprocher de son utilisation en clinique chirurgicale humaine.

La récupération fonctionnelle obtenue grâce à ce nouvel agent protecteur est quantifié à l'aide d'un test fonctionnel qui est la mesure de l'audiogramme des animaux. Cet audiogramme est réalisé grâce à l'enregistrement de l'activité du potentiel action  
25 composite du nerf auditif. Les audiogrammes sont enregistrés avant et après le traumatisme acoustique. Des analyses en microscopie électronique à balayage complètent ces données fonctionnelles par une étude des pertes cellulaires le long de la spirale cochléaire ainsi que l'effet protecteur du composé (I).

Toutes les expériences sont réalisées sur des cochons d'inde ; chaque expérience est  
30 réalisée selon un schéma similaire.

Le schéma général d'une phase expérimentale est le suivant :

- les animaux sont anesthésiés grâce à une injection intramusculaire d'un mélange de Rompun® à 2% (3 mg/kg) + Zolutil® (40 mg/kg). Cette anesthésie présente l'avantage de se dissiper rapidement et peut être maintenue plusieurs heures grâce à l'injection régulière (toutes les 2 heures) du tiers de la dose initiale.
- 5 - la mise en place des électrodes et de la mini pompe selon la figure 1 ci-dessous

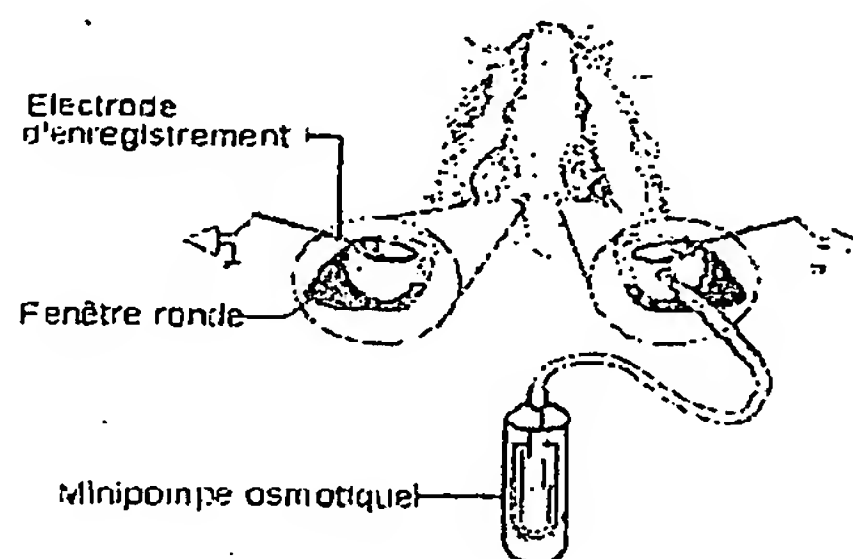


Fig-1

- L'approche de la cochlée est réalisée par un abord dorsal. Après avoir rasé et nettoyé le scalp, une incision de 2 cm est effectuée derrière le pavillon de l'oreille. La parotide et les plans musculaires recouvrant la bulle tympanique sont réclinés. Une fois séché et nettoyé, l'os est percé au niveau de sa paroi supérieure sous l'émergence du nerf facial.
- 10 L'électrode active (fil de platine de 0,13 mm de diamètre, gainé de Téflon) est ensuite introduite dans la bulle et mise au contact de la membrane de la fenêtre ronde sous contrôle d'un microscope opératoire (WILD M650). Après enregistrement des seuils audio métriques, un petit trou de 0,2 mm de diamètre est fraisé manuellement dans le
- 15 tour basal de la rampe tympanique juste au dessous la fenêtre ronde.

Une pipette de verre (0,1 mm de diamètre à la pointe), connectée à la micro pompe par un cathéter, est insérée dans la cochlée à l'aide d'un deuxième micromanipulateur. La bulle tympanique, incluant l'électrode d'enregistrement et la pipette de perfusion, est refermée avec de la résine dentaire.

- 20 La micro pompe est glissée sous la peau de l'animal, les plans musculaires et cutanés sont badigeonnés de bétadine, suturés avec du fil résorbable et recouverts avec une solution antibiotique (Rifocine 5P100®).

- Une seconde incision d'environ 1,5 cm est ensuite effectuée sur le vertex en vue de fixer un connecteur (connectral, ref. : 8/45-05.050.000) sur le crâne de l'animal. Après avoir gratté le périoste de l'os, cette zone est soigneusement séchée, badigeonnée de nitrate d'argent puis recouverte d'un film de cyanolite.
- 25

Les électrodes (active et de référence), sont glissées sous la peau jusqu'au connecteur sur lequel elles sont soudées. Le connecteur est alors fixé sur le crâne avec de la résine dentaire.

*Techniques de stimulations :*

- 5 Les stimulations sonores seront produites grâce à deux synthétiseurs Hewlett-Packard (HP 3314 A et HP 8904 A) et délivrées en champ libre par l'intermédiaire d'un haut parleur (JBL 075) placé à 10 cm de l'oreille. La calibration du système acoustique est réalisée dans une oreille artificielle en utilisant un microphone de 1/2 pouce (type 4134, Bruel et Kjaer) et un amplificateur de mesure (type 2606) permettant de lire directement
- 10 le niveau sonore en décibel SPL (dB SPL, référence :  $2 \cdot 10^{-5}$  Pa). Afin de visualiser les signaux acoustiques, la sortie de l'amplificateur de mesure est connectée à un oscilloscope. Les animaux sont exposés à un son de 6 kHz, à 120 dB SPL durant 30 minutes.

*Techniques d'enregistrement :*

- 15 Les potentiels cochléaires enregistrés à partir de l'électrode implantée dans la cochlée via le connecteur fixé sur la tête de l'animal sont amplifiés (gain 1000) et filtrés (32 Hz -- 3200 Hz) à l'aide d'un préamplificateur et d'un amplificateur différentiel de type GRASS P 511 K. La trace directe est visualisée sur un oscilloscope (Tektronix type 513). Ce signal est moyenné (256 passages) pour réduire le bruit de fond, et stocké
- 20 sur un ordinateur PC 486, 66 mégahertz (Hewlett-Packard-Vectra 05/65). Le critère de seuil est défini comme étant la valeur en dB SPL nécessaire pour évoquer une réponse mesurable ( $> 2 \mu V$ ). Deux électrodes placées au contact de la cochlée (fenêtre ronde) permettent d'enregistrer les potentiels cochléaires et de réaliser les audiogrammes pour chaque oreille. Les seuils audio métriques sont enregistrés 20 minutes après le
- 25 traumatisme sonore et quotidiennement durant un mois.

**Phase 1 : Démonstration de l'effet protecteur du composé (1), administré en pré-traitement, vis à vis de la perte d'audition et la perte cellulaire le long de la spirale cochléaire induite par le traumatisme**

**Protocole - Phase 1 : pré administration du composé (1)**

- 30 Une mini pompe osmotique, placée sous la peau, délivre le composé (1).

Dans la cochlée via un cathéter (perfusion intra cochléaire), deux jours après l'implantation de la mini pompe, les animaux subissent le traumatisme sonore.

Cette expérience est menée sur 7 animaux puis 30 animaux pour la dose réponse.

Le composé (1) est appliqué directement dans la cochlée (perfusion intra cochléaire) via une mini pompe osmotique (débit de 1  $\mu\text{l/h}$ , volume de 200  $\mu\text{l}$ , durée de diffusion 7 jours) implantée à demeure dans la cochlée 2 jours avant le traumatisme. Cette technique permet de déterminer l'effet protecteur du composé (1), à la dose de 100  $\mu\text{M}$ , vis-à-vis des pertes cellulaires le long de la spirale de la cochlée induite par le traumatisme ainsi que la récupération fonctionnelle de l'audition. Puis un effet dose du produit permet de déterminer la dose efficace permettant de préserver 50 % l'audition.

### Résultats phase 1

Le composé (1) à la concentration de 100  $\mu\text{M}$ .

#### Test fonctionnel : audiogramme

Cinq jours après un traumatisme de 120 db d'une durée de 30 min, la mesure des audiogrammes permettent de démontrer l'efficacité du composé (1) ; ce produit permet de récupérer 100 % de l'audition (figure 2) lorsqu'il est perfusé à 100  $\mu\text{M}$ , 2 jours avant ce traumatisme.

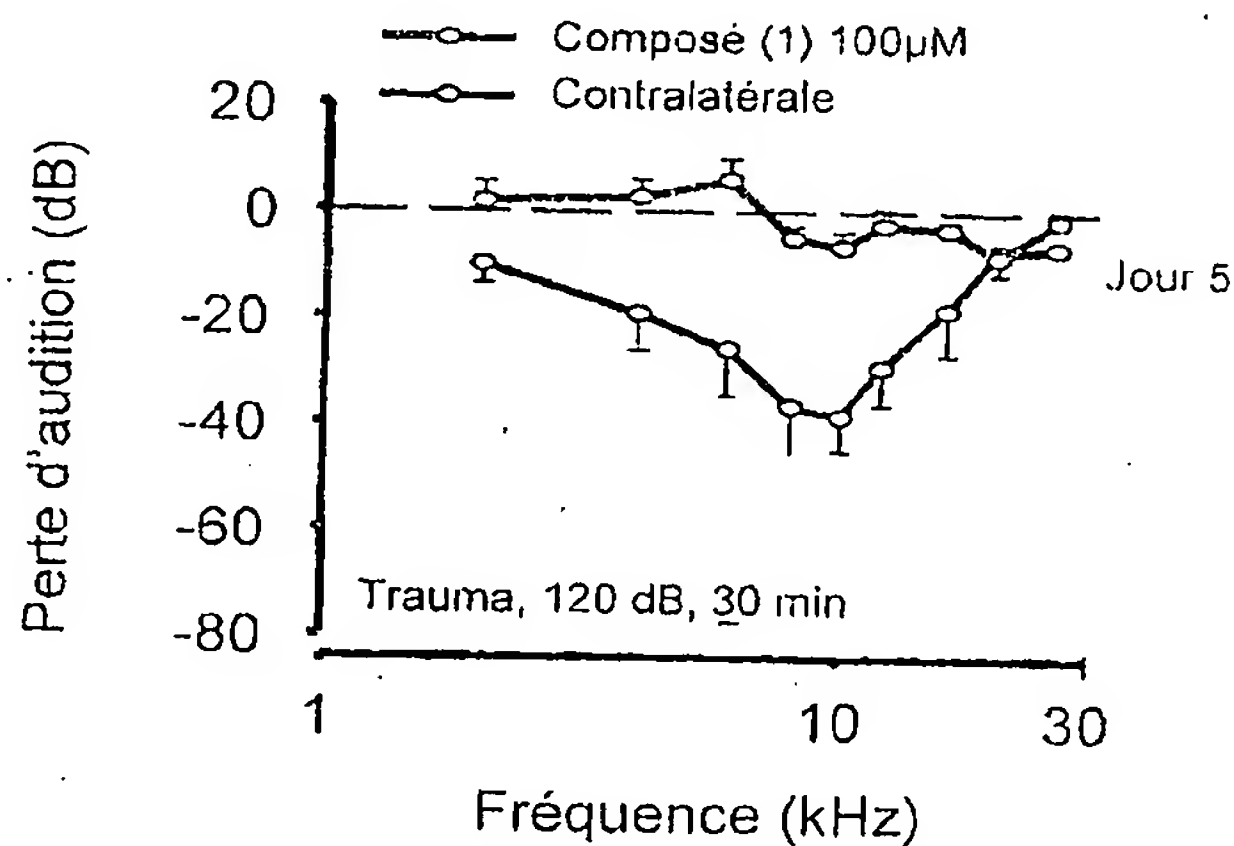


Figure. 2 : Audiogrammes effectués sur les 7 animaux, 5 jours après un trauma sonore de 120 db d'une durée de 30 minutes.

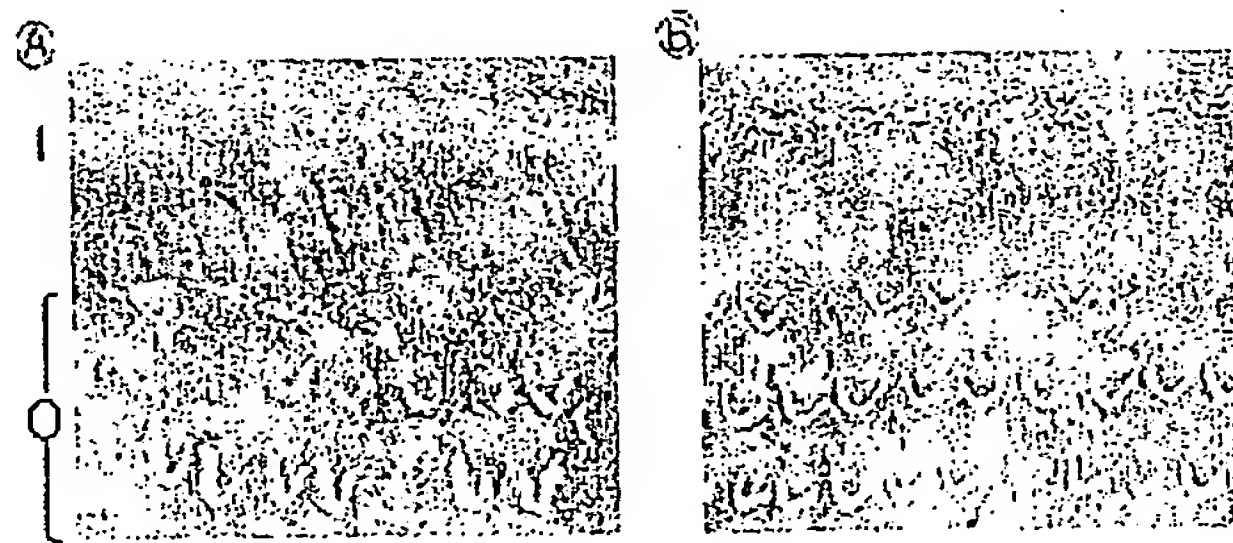


### Étude morphologique : Histologie des cellules le long de la spirale de la cochlée

A la fin de l'évaluation électrophysiologique (audiogramme), 30 jours après le trauma acoustique, les cochlées des animaux sont prélevées, et préparées pour la microscopie électronique.

- 5 Les pertes cellulaires sont déterminées grâce à un comptage des touffes ciliaires au microscope à balayage. Des données qualitatives sont recherchées en procédant à des observations forts grossissements de la surface des organes de Corti.

- Après un traumatisme de 120 db d'une durée de 30 min, les cellules ciliées internes sont détruites ainsi qu'une partie des trois rangées des cellules ciliées externes. L'histologie  
10 de ces cellules permet de démontrer l'efficacité du composé (1). Ce produit permet de protéger 100 % des cellules ciliées internes et une grande partie des cellules ciliées externes (Figure 3) lorsqu'il est perfusé à 100  $\mu$ M, 2 jours avant ce traumatisme.



- 15 **Figure. 3 :** Données histologiques, obtenues 30 jours après le trauma, effectuées sur les animaux ayant subi un trauma sonore de 120 db d'une durée de 30 minutes.

Photo A : trauma acoustique ; Photo B : composé (1) + trauma acoustique

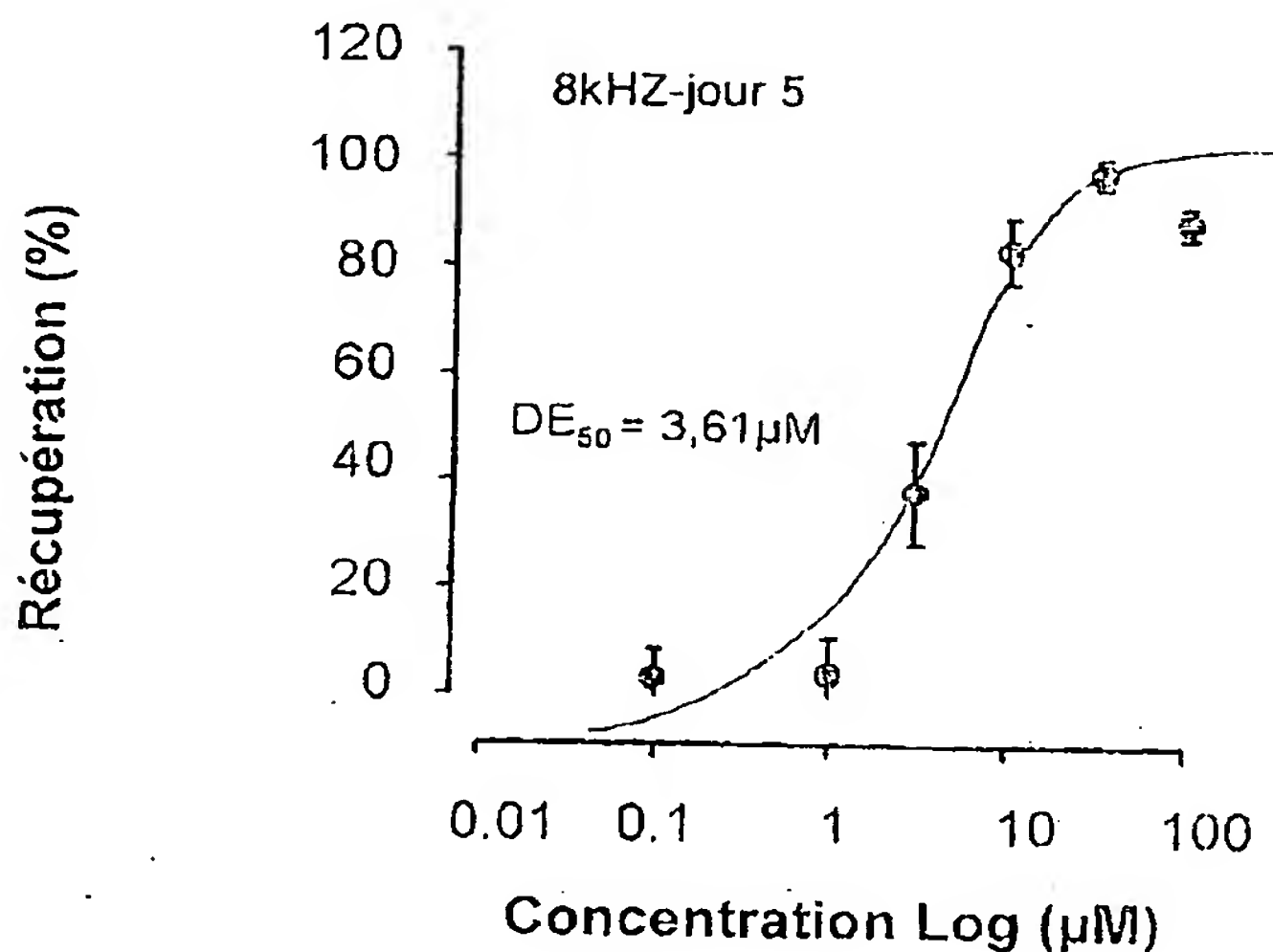
I = cellules ciliées internes ; O = cellules ciliées externes

### Courbe dose-réponse du composé (1)

- 20 L'effet protecteur du composé (1) a été évalué en faisant varier la dose afin de définir un ED<sub>50</sub>. Huit groupes de 5 animaux dont ceux recevant de la périlymphe artificielle seule, et ceux recevant 1, 3, 10, 33, 100  $\mu$ M du composé (1), soit 30 animaux sont utilisés.

Cinq jours après un traumatisme de 120 db d'une durée de 30 min, la mesure des audiogrammes permettent de déterminer la dose efficace du composé (1) (DE<sub>50</sub>=

3.61  $\mu\text{M}$ ) permettant de récupérer 50 % de l'audition perdue après le traumatisme (figure 4).



**Figure.4 :** Audiogrammes effectués sur les animaux, 5 jours après un trauma sonore de 120 db d'une durée de 30 minutes. Effet dose du composé (1), détermination de la  $\text{DE}_{50}$ .

**Phase 2 :** démonstration de l'effet protecteur du composé (1), administré par perfusion extra cochléaire en post traitement, vis à vis de la perte cellulaire le long de la spirale cochléaire et de la perte d'audition . Détermination du temps auquel après un traumatisme, le composé (1) permet de récupérer 50 % de l'audition.

Post administration du composé (1):

Des études préliminaires ont montré que la cochléostomie effectuée après l'exposition aggravait les effets traumatiques du son. Ce faisant, les animaux implantés après le traumatisme récupéraient moins bien que les animaux non-implantés. Pour éliminer le traumatisme lié à la cochléostomie, nous avons mis au point une méthode non traumatique en appliquant le composé directement sur la fenêtre ronde (extracochléaire).

Une mini pompe osmotique, est implantée sous la peau et délivre le composé (1) dans la cochlée via un cathéter (perfusion extra cochléaire), 30 minutes ou 1, 3, 6, 12, ou 24 heures après le traumatisme sonore subi par les animaux.

Cette expérience est menée sur 30 animaux.

Le composé (1) est appliqué 48 heures avant ou 1, 3, 6, 12, ou 24 heures après le traumatisme dans l'oreille moyenne (perfusion extra cochléaire) via une mini pompe osmotique (débit de 1  $\mu$ l/h, volume de 200  $\mu$ l, durée de diffusion 7 jours). Cette mini pompe est implantée à demeure dans l'oreille moyenne et diffuse le produit directement sur la fenêtre ronde.

Ces expériences permettent de déterminer la fenêtre thérapeutique du composé (1) (FT), c'est-à-dire le temps maximum auquel le composé (1) peut être donné après un traumatisme tout en montrant un effet protecteur. Le temps efficace permettant de récupérer 50 % de l'audition perdue après le traumatisme ( $TE_{50}$ ) est également déterminé. Cette technique permet également de déterminer un mois après le trauma acoustique, l'effet protecteur du composé (1), à la dose de 300  $\mu$ M, vis-à-vis des pertes cellulaires le long de la spirale de la cochlée induite par le traumatisme.

### Résultats phase 2

Composé (1) à la concentration de 300  $\mu$ M.

#### 15 **Test fonctionnel : audiogramme**

Une heure après le traumatisme, le composé (1) préserve 90 % de l'audition. Le temps auquel l'on peut donner le composé (1) après le traumatisme tout en préservant 50 % de l'audition est déterminé comme entre 6 à 7 heures. La fenêtre thérapeutique du composé (1) est de 24 heures après un traumatisme acoustique de 120 db d'une durée de 30 minutes. C'est-à-dire que le composé (1) dans ce modèle est actif dans les premières 24 heures après le trauma acoustique (cf. Figure 5).

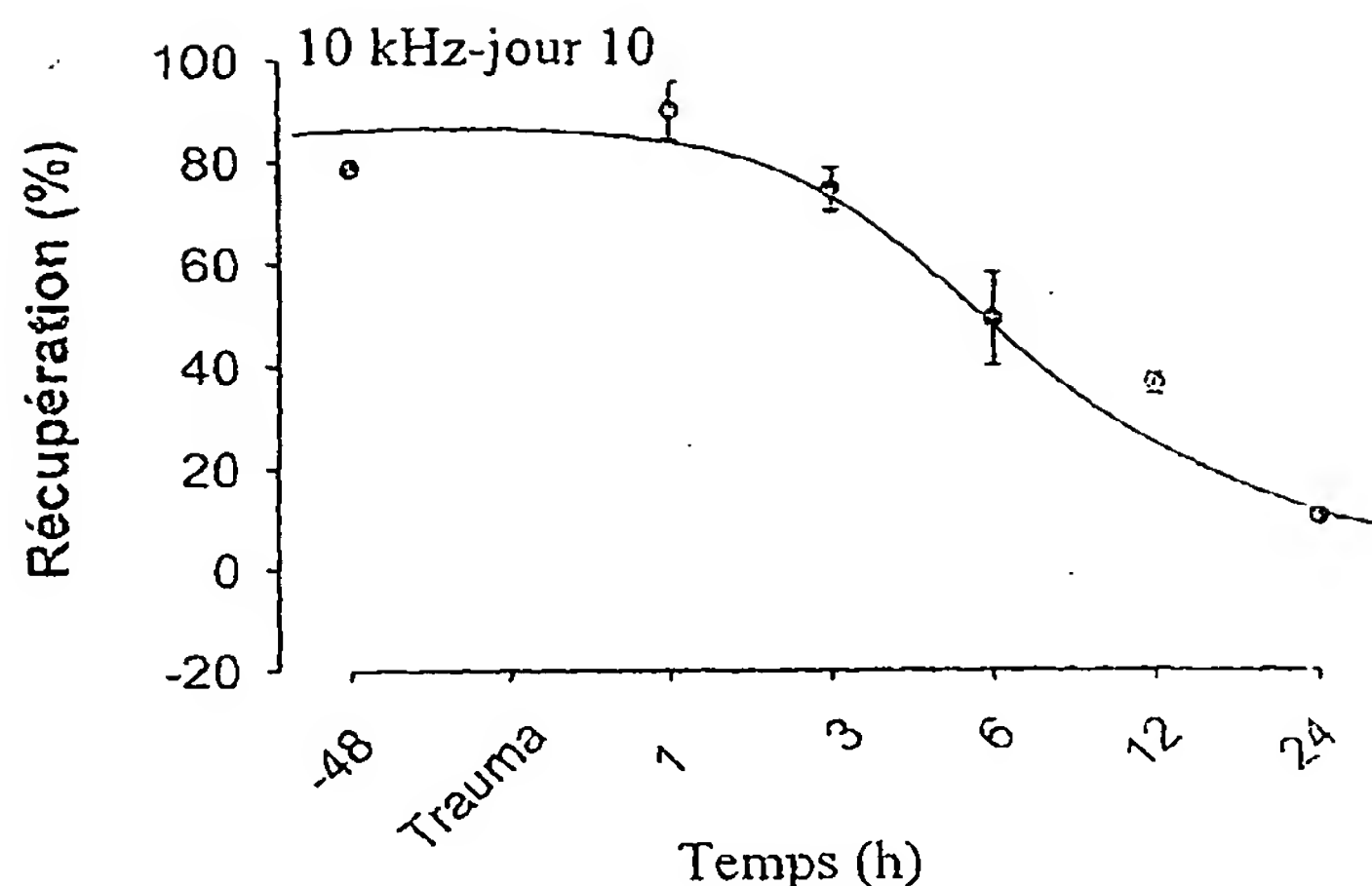


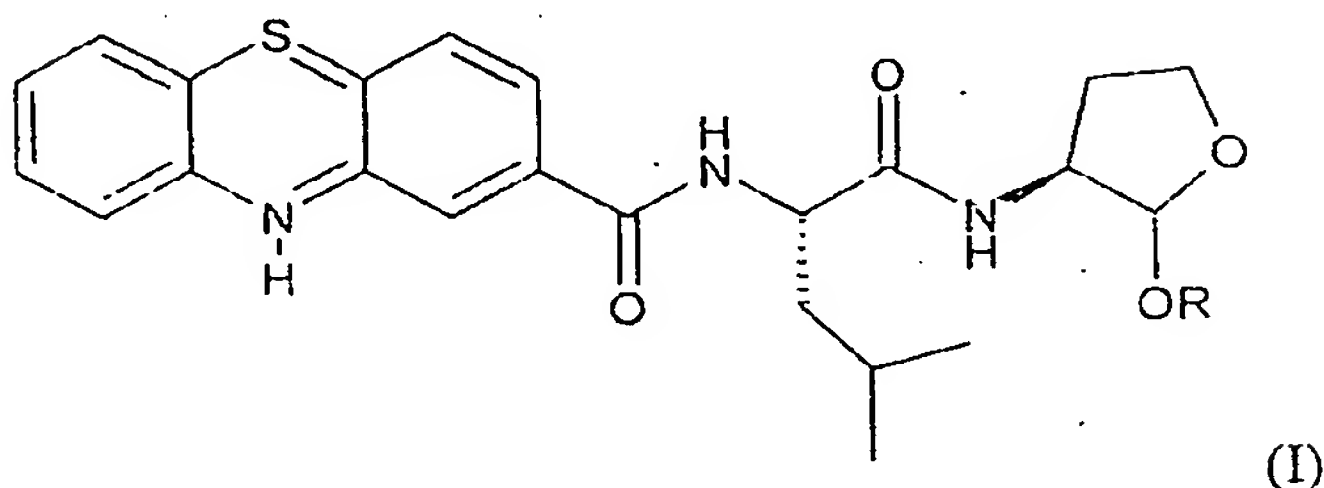
Figure.5 : Audiogrammes effectués sur les animaux, 10 jours après un trauma sonore de 120 db d'une durée de 30 minutes. Effet temps du composé (1) administré par perfusion extra cochléaire directement sur la fenêtre ronde soit en pré traitement (48h avant le trauma acoustique) soit en post traitement (soit 1 ou 3 h ou 6 h ou 12 h ou 24 h après le trauma acoustique), détermination de la  $DE_{50}$ .

#### Étude morphologique : histologie des cellules le long de la spirale de la cochlée un mois après le traumatisme acoustique

La perfusion extra cochléaire de 300  $\mu$ M de composé (1) démarrée six heures après le trauma acoustique protège encore une grande partie des cellules ciliées un mois après le trauma acoustique. En effet seulement 32 % des cellules ciliées internes et 18 % des cellules ciliées externes sont absentes dans la zone lésée par le trauma acoustique comparé au côté contra latéral exposé au bruit mais non traité par le composé (1) où 86 % des cellules ciliées internes et 62 % des cellules ciliées externes sont absentes dans la zone lésée par le trauma acoustique.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un dérivé hétérocyclique répondant à la formule



sous forme de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes,

5 dans laquelle R représente l'atome d'hydrogène, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, arylalkyle, ou -C(O)R' dans lequel R' représente un radical hétérocycloalkyle, alkyle, aryle ou aralkyle ;

les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition.

15 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que R représente -C(O)R'.

3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que R' représente un radical alkyle.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que R représente -C(O)-CH<sub>3</sub>.

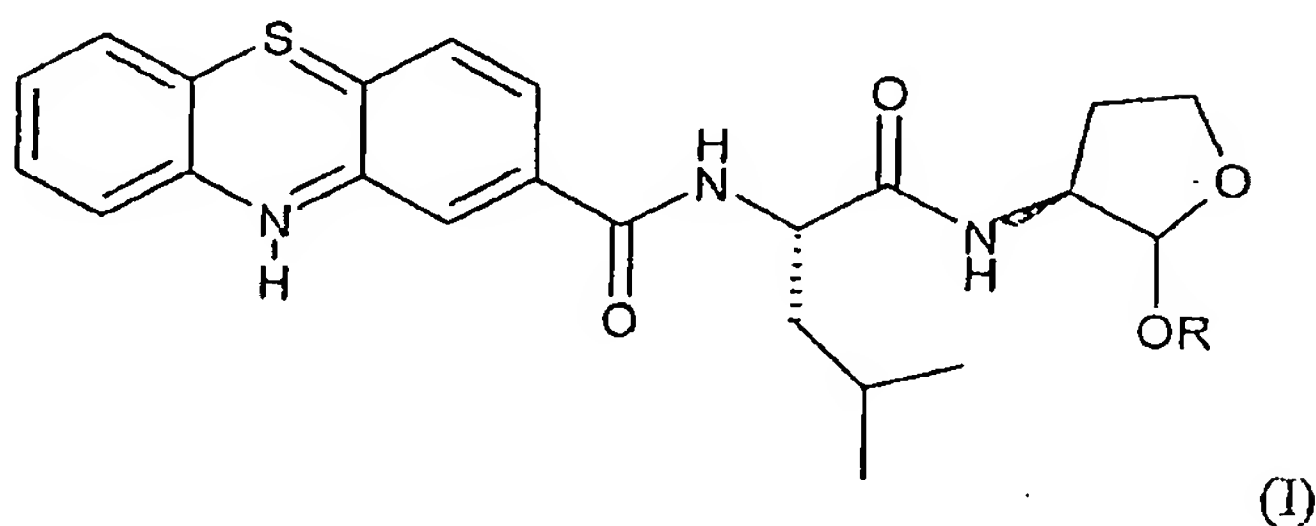
5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé (I) est administré en pré-traitement.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le dérivé (I) est administré en post-traitement.



# REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un dérivé hétérocyclique répondant à la formule



sous forme de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes,

5 dans laquelle R représente l'atome d'hydrogène, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, arylalkyle, ou -C(O)R' dans lequel R' représente un radical hétérocycloalkyle, alkyle, aryle ou aralkyle ;

10 les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition.

15 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que R représente -C(O)R'.

3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que R' représente un radical alkyle.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que R représente -C(O)-CH<sub>3</sub>.

20 5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé (I) est administré en pré-traitement.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le dérivé (I) est administré en post-traitement.

7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un médicament.
8. Utilisation selon la revendication 7, suite à l'administration d'un autre médicament  
5 choisi parmi les antibiotiques, les anticancéreux, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques, les anti-ulcéreux, les agents anticonvulsivants.
9. Utilisation selon la revendication 8, suite à l'administration d'un antibiotique.
10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'antibiotique est la gentamicine.
- 10 11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à la presbyacousie.
12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à un traumatisme acoustique.
13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé (I) est  
15 administré dans les 7 heures et de préférence dans l'heure suivant le traumatisme acoustique.
14. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé (I) est associé à au moins une autre substance à activité pharmaceutique.
15. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le  
20 composé (I) est associé à au moins une autre substance à activité pharmaceutique susceptible de prévenir et/ou traiter la perte d'audition ou bien de prévenir et/ou traiter toutes pathologies associées à la perte d'audition.
16. Utilisation selon l'une des revendications 14 à 15, caractérisée en ce que l'autre substance à activité pharmaceutique est choisie parmi : des anti-oxydants, des  
25 inhibiteurs de calpaïnes, des vasodilatateurs périphériques, des agonistes ou antagonistes du récepteur NMDA et des inhibiteurs peptidiques de c-Jun N-Terminal Kinase.
17. Produit comprenant un dérivé hétérocyclique de formule (I) telle que définie à l'une des revendications 1 à 4, et au moins une substance à activité thérapeutique, en tant que  
30 produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition.

7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un médicament.
8. Utilisation selon la revendication 7, suite à l'administration d'un autre médicament  
5 choisi parmi les antibiotiques, les anticancéreux, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques, les anti-ulcéreux, les agents anticonvulsivants.
9. Utilisation selon la revendication 8, suite à l'administration d'un antibiotique.
10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'antibiotique est la gentamicine.
- 10 11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à la presbycusie.
12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à un traumatisme acoustique.
13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé (I) est  
15 administré dans les 7 heures et de préférence dans l'heure suivant le traumatisme acoustique.
14. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé (I) est associé à au moins une autre substance à activité pharmaceutique.
15. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le  
20 composé (I) est associé à au moins une autre substance à activité pharmaceutique susceptible de prévenir et/ou traiter la perte d'audition ou bien de prévenir et/ou traiter toutes pathologies associées à la perte d'audition, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition.
16. Utilisation selon l'une des revendications 14 à 15, caractérisée en ce que l'autre  
25 substance à activité pharmaceutique est choisie parmi : des anti-oxydants, des inhibiteurs de calpaines, des vasodilatateurs périphériques, des agonistes ou antagonistes du récepteur NMDA et des inhibiteurs peptidiques de c-Jun N-Terminal Kinase.
17. Produit comprenant un dérivé hétérocyclique de formule (I) telle que définie à l'une des revendications 1 à 4, et au moins une substance à activité thérapeutique, en tant que  
30 produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition.

18. Produit selon la revendication 17, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un médicament.
19. Produit selon la revendication 18, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un antibiotique, et de préférence la gentamicine.
- 5 20. Produit selon la revendication 17, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à la presbyacousie.
21. Produit selon la revendication 17, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à un traumatisme acoustique.
22. A titre de médicament, un produit tel que défini à l'une des revendications 17 à 21.

18. Produit selon la revendication 17, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un médicament.
19. Produit selon la revendication 18, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un antibiotique, et de préférence la gentamicine.
- 5 20. Produit selon la revendication 17, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à la presbyacousie.
21. Produit selon la revendication 17, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à un traumatisme acoustique.
- 10 22. Utilisation d'un produit tel que défini à l'une des revendications 17 à 21, pour la préparation d'un médicament.





26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87  
6,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

## BREVET D'INVENTION

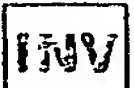
## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235-03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...



(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CB 113 A V7 212103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS 343 FR - AB/CG
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0403203
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Nouvelle application thérapeutique d'un dérivé de la phénothiazine		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) Société par Actions Simplifiée 42 rue du Docteur Blanche F-75016 PARIS FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
<input checked="" type="checkbox"/> 1	Nom	PIGNOL
	Prénoms	Bernadette
Adresse	Rue	39 rue de Pommard
	Code postal et ville	17 510 121 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> 2	Nom	PUEL
	Prénoms	Jean-Luc
Adresse	Rue	Lotissement Le Ramassol 1 Plan du Milouin
	Code postal et ville	13 466 01 Cournonterral
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> 3	Nom	AUVIN
	Prénoms	Serge
Adresse	Rue	6 Mail du Manoir
	Code postal et ville	19 112 01 Palaiseau
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI 0 825 83 85 87  
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 113 9 W / 210:03

INV

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS 343 FR - AB/CG
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0403203
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Nouvelle application thérapeutique d'un dérivé de la phénothiazine		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) Société par Actions Simplifiée 42 rue du Docteur Blanche F-75016 PARIS FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
<input checked="" type="checkbox"/> 1	Nom	CHABRIER de LASSAUNIERE
	Prénoms	Pierre-Etienne
Adresse	Rue	134, quai Louis Blériot
	Code postal et ville	[7 5 0 1 6] PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
<input type="checkbox"/> 2	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
<input type="checkbox"/> 3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Paris, le 29 mars 2004  André BOURGOUIN, Mandataire		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.